# GRANOCYTE® 34
## (lénograstime)
## Poudre et solvant pour solution injectable

**IDENTIFICATION DU MEDICAMENT**

**Nom du produit**

GRANOCYTE 34 (33,6 x $10^6$ UI/ml), lyophilisat en flacon et solvant en ampoule pour solution injectable (sous-cutanée ou perfusion intraveineuse).

**Composition qualitative et quantitative**

| | |
|---|---|
| Lyophilisat : | par flacon |
| Lénograstime* (DCI) 33.6 x $10^6$ UI** | 263 microgrammes |
| L-Arginine | 10 mg |
| L-Phénylalanine | 10 mg |
| L-Méthionine | 1 mg |
| Mannitol | 25 mg |
| Polysorbate 20 | 0,1 mg |
| Acide chlorhydrique | q.s pH 6,5 |
| Solvant : | par ampoule |
| Eau pour préparations injectables | 1 ml |

* Glycoprotéine recombinante (rHuG-CSF) équivalente au Granocyte Colony Stimulating Factor Humain isolé de CHU-2, une lignée cellulaire humaine. Le lénograstime est exprimé et glycosylé dans un système de cellule hôte de mammifère, les cellules d'Ovaire de Hamster Chinois (CHO).

** Mesure effectuée par le bio-essai in vitro GNFS-60 par comparaison avec l'Etalon International de l'O.M.S. pour le G-CSF humain.

**Forme pharmaceutique**

Poudre et solvant pour solution injectable.

**DONNEES CLINIQUES**

**Indications thérapeutiques**

• Réduction de la durée des neutropénies et des complications associées chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une auto ou allogreffe de moelle osseuse.
• Réduction de la durée des neutropénies et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.
• Mobilisation des cellules souches hématopoiétiques dans le sang périphérique (PBPCs: Peripheral Blood Progenitor Cells).

Remarque: l'innocuité de l'utilisation de GRANOCYTE n'a pas été démontrée avec l'emploi des agents anticancéreux doués de myélotoxicité cumulative ou prédominante sur la lignée plaquettaire (nitrosourées, mitomycine). Dans ces situations, l'utilisation de GRANOCYTE pourrait même conduire à une majoration des toxicités, notamment plaquettaires.

**Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être administré seulement en collaboration avec un établissement ayant l'expérience de l'oncologie et/ou de l'hématologie.
La dose recommandée de GRANOCYTE est de 150 µg (19,2 x $10^6$ UI) par m2 /jour, dose d'efficacité équivalente à 5 µg (0,64 x $10^6$ UI) par kg/jour :
• dans la neutropénie induite par chimiothérapie pour la greffe de moelle osseuse,
• après chimiothérapies cytotoxiques établies,
• dans la mobilisation de PBPCs après chimiothérapie.

Un flacon de GRANOCYTE est utilisé chez les patients ayant une surface corporelle allant jusqu'à 1,8 $m^2$.
Dans la mobilisation de PBPCs, lorsque GRANOCYTE est utilisé seul, la dose recommandée est de 10 µg/kg/jour (1,28 x $10^6$ UI).

Adultes

• Après greffe de moelle, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement à la dose recommandée en perfusion IV de 30 minutes, dilué dans 100 ml de sérum salé isotonique ou dans une solution de dextrose ou en injection sous-cutanée, débutant le jour suivant la transplantation (Cf. "Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation").
L'administration doit être poursuivie jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles soit revenu de façon stable à un niveau compatible avec l'arrêt du traitement avec, si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement.
Il est prévisible qu'au jour 14 après la greffe, 50 % des patients auront récupéré un nombre de neutrophiles normal ou compatible avec l'arrêt du traitement.
• Après une chimiothérapie cytotoxique établie, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement à la dose recommandée en injection sous-cutanée débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie (Cf. "Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation"). L'administration doit être poursuivie jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles soit revenu de façon stable à un niveau compatible avec l'arrêt du traitement avec, si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement. Même lorsqu'il apparaît une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles dans les 2 premiers jours de traitement, la poursuite du traitement permet habituellement la survenue du nadir plus tôt et une récupération plus rapide.
• Pour la mobilisation de PBPCs après chimiothérapie, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement, à la dose recommandée en injection sous-cutanée débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie (Cf. "Mode d'emploi, instruction concernant la manipulation") jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles soit revenu de façon stable à un niveau compatible avec l'arrêt du traitement.
La leucaphérèse devrait avoir lieu lorsque le nombre de leucocytes, après le nadir, est en augmentation ou après évaluation des numérations des cellules CD34+ établie par une méthode validée. Chez les patients qui n'ont pas été intensivement pré-traités par chimiothérapie, une leucaphérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de 2 x $10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.
• Pour mobiliser les PBPCs avec GRANOCYTE seul, celui-ci doit être administré quotidiennement à la dose recommandée en injection sous-cutanée pendant 4 à 6 jours. La leucaphérèse doit avoir lieu entre les jours 5 et 7.
Chez les patients qui n'ont pas été intensivement pré-traités par chimiothérapie, une leucaphérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de 2 x $10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.
Chez les donneurs sains, l'administration quotidienne en injection sous-cutanée pendant 5 à 6 jours d'une dose de 10 µg/kg permet d'obtenir le seuil ≥ de 3 x $10^6$ cellules CD 34+ collectées par kg à partir d'une seule leucaphérèse chez 83 % des sujets ou à partir de 2 leucaphérèses chez 97 % des sujets.

Patients âgés

Les essais cliniques avec GRANOCYTE ont inclus un petit nombre de patients de plus de 70 ans, mais des études spécifiques n'ont pas été entreprises chez des patients âgés ; des recommandations de doses spécifiques ne peuvent donc pas être faites.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE ont été établies chez des enfants de plus de 2 ans, au cours de greffes de moelle.

**Contre-indications**

GRANOCYTE est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses composants.
GRANOCYTE ne doit pas être utilisé pour augmenter l'intensité de la dose d'une chimiothérapie myélotoxique au-delà des dosages et des associations établis, car si le médicament peut réduire la myélotoxicité, il n'a pas d'effet sur la toxicité globale des chimiothérapies.
GRANOCYTE ne doit pas être administré en même temps qu'une chimiothérapie cytotoxique.
GRANOCYTE ne doit pas être administré aux patients :
• souffrant d' une néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aiguë myéloïde de novo,
• âgés de moins de 55 ans et souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo et/ou
• souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo avec cytogénétique favorable : t (8 ;21), t (15 ;17) et inv (16).

**Mises en garde et précautions d'emploi**

Croissance des cellules malignes

Les G-CSF peuvent promouvoir la croissance de cellules myéloïdes in vitro et des effets similaires peuvent être observés avec certaines cellules non myéloïdes in vitro.
L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE chez les patients souffrant de syndrome myélodysplasique, de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. Par conséquent, GRANOCYTE ne doit pas être utilisé dans ces indications. Une attention particulière doit être apportée afin de différentier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde.
Les essais cliniques n'ont pas établi si GRANOCYTE influence la progression des syndromes myélodysplasiques en leucémies aiguës myéloïdes.
Une attention particulière doit donc être apportée dans l'utilisation de GRANOCYTE dans toute situation de syndrome préleucémique.
Etant donné que certaines tumeurs non spécifiques peuvent exceptionnellement exprimer un récepteur de G-CSF, une attention particulière doit être apportée envers une éventuelle croissance tumorale lors de l'utilisation d'un G-CSF.

Hyperleucocytose

Il n'a jamais été observé d'hyperleucocytose > 50 x $10^9$/l chez les 174 patients traités par 5 µg/kg/jour (0,64 x $10^6$ UI/kg/jour) après une greffe de moelle. Une numération des globules blancs > 70 x $10^9$/l a été observée chez moins de 5 % des patients qui ont reçu une chimiothérapie et ont été traités par GRANOCYTE à 5 µg/kg/jour. Aucun évènement indésirable directement imputable à ce degré d'hyperleucocytose n'a été rapporté.
Eu égard aux risques potentiels associés aux hyperleucocytoses sévères, une numération leucocytaire doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement par GRANOCYTE.
Si le nombre de leucocytes dépasse 50 x $10^9$/l après la date attendue du nadir, GRANOCYTE doit être arrêté immédiatement.
Toutefois, lorsque GRANOCYTE est administré pour mobiliser des PBPCs, une suspension du traitement est recommandée si le nombre de leucocytes dépasse 70 x $10^9$/l.

Effets secondaires pulmonaires

La survenue d'évènements pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent représenter les premiers symptômes d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS). GRANOCYTE doit être arrêté et un traitement approprié doit dès lors être initié.

Greffe de moelle

L'effet de GRANOCYTE sur l'incidence et la sévérité de la maladie aiguë et chronique du greffon contre l'hôte, n'a pas été encore clairement déterminé.

Risques associés à l'intensification des doses de chimiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE doivent encore être établies dans le contexte d'intensification des doses de chimiothérapie. GRANOCYTE ne doit pas être utilisé pour diminuer, au-delà des limites établies, l'intervalle entre les cycles ou pour augmenter les doses établies des chimiothérapies. En effet, dans un essai de phase II d'intensification avec GRANOCYTE, les toxicités non myéloïdes sont devenues les facteurs limitants.

Précautions particulières dans la mobilisation des PBPCs

• Choix de la méthode de mobilisation
Des Études cliniques effectuées dans une même population de patients ont montré que la mobilisation de PBPCs était supérieure lorsque GRANOCYTE est utilisé après chimiothérapie que lorsqu'il est utilisé seul, les mesures étant effectuées dans le même laboratoire. Cependant, le choix entre ces deux méthodes de mobilisation doit prendre en considération l'ensemble des objectifs thérapeutiques pour chaque patient.
• Traitement antérieur par des agents cytotoxiques
Chez des patients ayant été soumis antérieurement à une chimiothérapie intensive, il peut se révéler difficile d'obtenir le seuil minimum acceptable de 2 x $10^6$ cellules CD34+ par kg et par conséquent une récupération hématologique suffisante.
La greffe des PBPCs devrait Ître planifiÈe prÈcocement au cours du traitement des patients et une attention particuliÈre portÈe au nombre de PBPCs mobilisées avant l'administration d'une chimiothérapie à forte dose. Si les gains devaient se révéler insuffisants, le programme de greffe devrait être remplacé par d'autres formes de traitement.
• Détermination de la richesse des collections de PBPCs
Une attention particulière doit être portée à la méthode de quantification des PBPCs collectées compte-tenu de la variabilité des résultats dans la détermination des cellules CD34+ observée entre les différents laboratoires en utilisant la technique de cytométrie de flux. La recommandation d'un seuil minimum de 2 x $10^6$ cellules CD34+/kg pour obtenir une récupération hématologique est basée sur des résultats publiés dans la littérature. Toutefois le seuil minimum n'est pas clairement défini. Des collections supérieures à 2 x $10^6$ cellules CD34+/kg sont associées à une récupération plus rapide, y compris des plaquettes, alors que des collections inférieures sont associées à une récupération plus lente.
• Chez les donneurs sains
La mobilisation des PBPCs , procédure sans bénéfice direct pour les donneurs sains, doit impérativement être envisagée selon les réglementations nationales relatives aux dons de moelle osseuse quand celles-ci sont définies.
L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE n'ont pas été établies chez les donneurs de plus de 60 ans .Dès lors la procédure n'est pas recommandée. Selon les réglementations nationales et en absence d'études spécifiques, des donneurs mineurs ne doivent pas être envisagés.
La mobilisation des PBPCs ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques, en particulier hématologiques retenus pour la transplantation de moelle osseuse ;
Une hyperleucocytose (globules blancs ≥ 50 x $10^9$ /l ) a été observée chez 24 % des sujets étudiés.
Une thrombopénie (numération plaquettaire < 100 x 109 /l ) due au procédé d'aphérèse a été observée chez 42 % des sujets étudiés et des valeurs < 50 x $10^9$ /l ont été notées après leucaphérèse sans aucun signe clinique et avec retour aux valeurs normales dans tous les cas.
Toutefois, la mobilisation des PBPCs n'est pas recommandée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou qui ont pu manifester des anomalies de l'hémostase. Lorsque plus d'une leucaphérèse est nécessaire, une attention particulière doit être portée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est < 100 x $10^9$ /l avant l'aphérèse ; celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est < 75 x $10^9$ /l.
La sélection des donneurs doit être réalisée en tenant compte de l'accès veineux ; toutefois, l'insertion d'un cathéter veineux central doit être évitée autant que possible.
Des données de suivi à long terme ont été obtenues chez un petit nombre de sujets. Aucune séquelle tardive n'a été rapportée 6 ans après les dons de PBPCs. Néanmoins, le risque de croissance d'un clone de cellules myéloïdes malignes est possible. Par conséquent, il est recommandé que chaque don fasse l'objet d'un enregistrement et d'un suivi systématique par les centres d'aphérèse.
• Chez les receveurs de cellules souches allogéniques obtenues après mobilisation par GRANOCYTE
L'administration des cellules souches allogéniques pourrait être associée à un risque accru de réaction chronique du greffon contre l'hôte (GVH) ; toutefois, les données sur l'évolution à long terme de telles greffes sont peu abondantes.

Autres précautions

L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique.
Chez les patients ayant des réserves médullaires diminuées, par exemple après chimiothérapie intensive / radiothérapie extensive, la réponse neutrophile est parfois diminuée et la tolérance de GRANOCYTE n'a pas été établie.

**Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

L'utilisation de GRANOCYTE n'est pas recommandée dans la période des 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie, du fait de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide aux chimiothÈrapies cytotoxiques.
Les interactions possibles avec d'autres facteurs de croissance ou des cytokines restent à déterminer par des études cliniques.

**Grossesse et allaitement**

L'innocuité de GRANOCYTE n'a pas été établie chez la femme enceinte. Les études animales chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de GRANOCYTE, cependant une augmentation de l'incidence des avortements spontanés a été observée chez le lapin, mais aucune malformation n'a été remarquée.
Au cours de la grossesse, le risque potentiel de GRANOCYTE sur le foetus doit être mis en balance avec le bénéfice attendu.
En l'absence de données sur le passage du produit dans le lait maternel, le traitement par GRANOCYTE n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

**Effets indésirables**

• Greffe de moelle
Il convient d'Ître particulièrement attentif à la récupération plaquettaire car, dans les essais contrôlés, le nombre moyen de plaquettes était plus bas chez les patients traités par GRANOCYTE que chez ceux traités par placebo.Cependant, il n'en a pas résulté d'augmentation des phénomènes hémorragiques et le nombre médian de jours entre la greffe et la dernière transfusion de plaquettes était similaire dans les deux groupes.
Dans les essais contrôlés, les évènements indésirables le plus fréquemment rapportés (15 % dans au moins un des groupes traités) surviennent avec une fréquence égale, que les patients aient reçu GRANOCYTE ou le placebo.
Les évènements indésirables étaient ceux habituellement rencontrés dans les protocoles de conditionnement et sont apparemment non imputables à GRANOCYTE.
Ces évènements ont consisté en: stomatite, fièvre, diarrhée, rash cutané, douleur abdominale, vomissements, alopécie, épisode septique et infection.
L'effet de GRANOCYTE sur l'incidence et la sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte, aiguë et chronique, n'a pas été encore clairement déterminé.
• Neutropénie induite par la chimiothérapie
La tolérance de GRANOCYTE associé aux agents cytotoxiques ayant une toxicité médullaire cumulative ou prédominant sur la lignée plaquettaire (nitrosourée-mitomycine) n'a pas été établie. L'utilisation de GRANOCYTE pourrait même entraîner dans ce cas une toxicité plaquettaire accrue.
Dans les essais contrôlés, l'incidence des évènements secondaires rapportés a été la même chez les patients traités par GRANOCYTE ou par le placebo. Les effets les plus fréquemment rapportés ont été similaires à ceux observés chez les patients traités par chimiothérapie : alopécie, nausées, vomissements, fièvre et céphalées.
Des douleurs osseuses et des réactions au site d'injection ont été observées avec une incidence légèrement plus élevée (environ 10 % et 5 % respectivement) chez les patients traités avec GRANOCYTE.
• Mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique
Les effets indésirables les plus couramment ressentis par les sujets sains recevant GRANOCYTE étaient des céphalées chez 30 % d'entre eux, des douleurs osseuses chez 23 %, des douleurs dorsales chez 17,5 %, une asthÈnie chez 11 %, des douleurs abdominales chez 6 % et des douleurs chez 6 % des sujets. Le risque d 'apparition des douleurs augmente avec l'élévation des globules blancs, particulièrement lorsque la numération atteint ≥ 50 x $10^9$ /l.
Une hyperleucocytose ≥ 50 x $10^9$ /l a été observée chez 24 % des donneurs et une thrombopénie (numération plaquettaire < 100 x $10^9$ /l ) due à l'aphérèse chez 42 %.
Une élévation transitoire des transaminases, ASAT et/ou ALAT a été observée chez 12 % des sujets, une élévation transitoire des phosphatases alcalines a été observée chez 16 % des sujets.

Autres effets indésirables

Des cas d'infiltrats pulmonaires ont été rapportés associés parfois à une insuffisance respiratoire ou à un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS) pouvant être fatals.
Dans de très rares cas, des réactions allergiques pouvant inclure des chocs anaphylactiques isolés ont été rapportés lors du traitement par GRANOCYTE.
De très rares cas de vascularites cutanées ont été rapportés chez des patients traités par GRANOCYTE.
De très rares cas de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë), d'érythème noueux et de pyoderma gangrenosum ont été rapportés. Ces cas sont principalement décrits chez des patients souffrant d'hémopathies malignes connues pouer être associées à des dermatoses neutrophiliques, mais également dans des neutropénies non malignes.
De trés rares cas de syndrome de Lyell ont été également rapportés.
Des élévations des transaminases ASAT et ALAT et/ou des phosphatases alcalines ont été observées lors du traitement par lénograstime. Dans la majorité des cas, ces anomalies des fonctions hépatiques disparaissent à l'arrêt du traitement.

**Surdosage**

Chez l'animal, les études de toxicité aiguë (jusqu'à 1000 µg/kg/jour chez la souris) et subaiguë (jusqu'à 100 µg/kg/jour chez le singe) ont montré que les effets d'un surdosage se limitaient à une exacerbation réversible des effets pharmacologiques.
Les effets d'un surdosage en GRANOCYTE n'ont pas été établis.
Habituellement, l'arrêt de GRANOCYTE se traduit par une diminution de 50 % des neutrophiles circulants en 1 à 2 jours, avec retour à un niveau normal en 1 à 7 jours. Un nombre de leucocytes d'environ 50 x $10^9$/l a été observé chez l'un des trois patients ayant reçu les doses les plus élevées de GRANOCYTE: 40 µg/kg/jour (5,12 x 106 UI/kg/jour) le 5ème jour du traitement. Chez l'homme, des doses jusqu'à 40 µg/kg/jour n'ont pas été associées à des effets toxiques, à l'exception de douleurs osseuses et musculaires.

**Propriétés pharmacologiques**

**Propriétés pharmacodynamiques**

CYTOKINE : antinéoplasique et agent immunomodulateur (L03 A A10).
GRANOCYTE (rHuG-CSF) appartient au groupe des cytokines dont l'activité régule la différenciation et la croissance cellulaires.
GRANOCYTE est un facteur qui stimule les progéniteurs de polynucléaires neutrophiles comme cela a été démontré par l'augmentation dans le sang périphérique du nombre de CFU-S et CFU-GM.
GRANOCYTE entraîne une augmentation notable du nombre des polynucléaires neutrophiles du sang pÈriphÈrique dans les 24 heures suivant son administration. Cette élévation des polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante entre 1 et 10 µg/kg/jour. A la dose recommandée, des administrations répétées entraînent une augmentation de la réponse biologique. Les polynucléaires neutrophiles produits en réponse au GRANOCYTE expriment des fonctions normales de chimiotactisme et de phagocytose.
Comme d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, les G-CSF ont montré in vitro des propriétés stimulantes sur les cellules endothéliales humaines.
L'utilisation de GRANOCYTE chez les patients qui reçoivent une greffe de moelle ou qui sont traités par une chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de la durée de la neutropénie et de ses complications associées.
L'administration de GRANOCYTE seul ou après chimiothérapie mobilise les cellules souches hématopoiétiques dans le sang périphérique. Ces cellules PBPCs (Peripheral Blood Progenitor Cells) peuvent être recueillies et administrées après chimiothérapie à haute dose, soit à la place soit en association à une greffe de moelle. Les PBPCs administrées obtenues par mobilisation avec GRANOCYTE, se sont révélées capables de reconstituer l'hématopoïèse et d'accélérer la greffe. L'indépendance des patients vis à vis des transfusions plaquettaires est ainsi acquise plus rapidement par rapport à la greffe autologue de moelle.
L'analyse globale des données de 3 études cliniques contrôlées conduites en double-aveugle versus placebo chez 861 patients (dont 411 âgés de plus de 55 ans) a montré un rapport bénéfice/risque favorable de l'administration de lénograstime chez les patients âgés de plus de 55 ans recevant une chimiothérapie conventionnelle pour une leucémie aiguë myéloïde de novo, à l'exception des leucémies myéloïdes avec cytogénétique favorable : t (8 ;21), t (15 ;17) et inv (16).
Dans ce sous-groupe de patients âgés de plus de 55 ans, le bénéfice de l'administration de GRANOCYTE se traduit par l'accélération de la récupération neutrophile, l'augmentation du pourcentage de patients sans épisode infectieux, et la réduction de la durée des infections, de l'hospitalisation et de l'antibiothérapie IV. Cependant, ces résultats favorables n'ont été associés ni avec une diminution de l'incidence des infections sévères ou à pronostic vital, ni avec une diminution de la mortalité liée aux infections.
Les données d'une étude contrôlée versus placebo, en double-aveugle, conduite chez 446 patients souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo, ont montré que, dans le sous-groupe de 99 patients avec cytogénétique favorable, la durée de survie sans événement était significativement plus courte dans le bras lénograstime que dans le bras placebo, et que la durée de la survie globale avait tendance à être plus courte dans le bras lénograstime que dans le bras placebo. Ces résultats sur la survie ne sont pas retrouvés dans le sous-groupe de patients avec cytogénétique non favorable.

**Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique de GRANOCYTE est dépendante de la dose et du temps.
Au cours d'administrations répétées, le pic sérique à la fin de la perfusion IV ou après injection SC est proportionnel à la dose injectée, sans qu'un effet cumulatif n'ait pu être mis en évidence.
A la dose recommandée, la biodisponibilité absolue de GRANOCYTE est de 30 %. Le volume de distribution apparent (Vd) est approximativement de 1 l/kg et le temps de présence moyen proche de 7 heures après administration sous-cutanée.
La demi-vie sérique apparente par voie sous-cutanée est approximativement de 3-4 heures à l'état d'équilibre (administrations répétées) et plus courte (1-1,5 heure) après administrations IV répétées.
La clairance plasmatique de rHuG-CSF est multipliée par 3 (de 50 à 150 ml/mn) au cours d'administrations sous-cutanées répétées.
GRANOCYTE est peu éliminé sous forme inchangée dans l'urine (moins de 1 % de la dose) car il doit être métabolisé en peptides endogènes. Le pic est proche de 100 pg/ml/kg à la dose recommandée en sous-cutanée après administrations répétées. Il existe une corrélation positive entre la dose et la concentration sérique et entre la réponse neutrophile et la quantité totale de GRANOCYTE retrouvée dans le sérum.

**DONNEES PHARMACEUTIQUES**

**Incompatibilités**

Une dilution de GRANOCYTE 34 (33,6 x $10^6$ UI/flacon) à une concentration finale de moins de 0,32 x $10^6$ UI /ml (2,5 µg/ml) n'est pas recommandée.

**Date de péremption**

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

**Précautions particulières de conservation**

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C. Ne pas congeler.
GRANOCYTE ne doit pas être reconstitué et dilué plus de 24 heures avant administration.
La solution de GRANOCYTE 34 reconstituée ou diluée et non utilisée doit être détruite.

**Nature et contenance du récipient**

263 µg de lyophilisat en flacon (verre) + 1 ml de solvant en ampoule (verre).
Boîte de 1 flacon de lyophilisat + 1 ampoule de solvant.
Boîte de 5 x 1 flacons de lyophilisat + 5 x 1 ampoules de solvant.
Toutes les présentations ne sont pas disponibles dans tous les pays.

**Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

Les flacons de GRANOCYTE sont à usage unique.
Le produit et le solvant sont surdosés de 5 %. Le volume extractible de solvant est de ce fait de 1,05 ml utilisé pour la reconstitution du lyophilisat, dans le but de prélever 1 ml de solution reconstituée de GRANOCYTE 34.

Ajouter de façon aseptique le contenu extractible d'une ampoule de solvant (1,05 ml d'eau pour préÈparations injectables) dans le flacon de GRANOCYTE 34.
Agiter doucement jusqu'à dissolution complète (environ 5 secondes). Ne jamais agiter violemment.
Prélever le volume nécessaire du flacon.
Administrer immédiatement par injection sous cutanée.

Dans le cas d'une perfusion intraveineuse, GRANOCYTE 34 doit être dilué dans une solution de NaCl à 0,9 % ou dans une solution de glucose à 5 %.
Une dilution de GRANOCYTE 34 à une concentration finale de moins de 0,32 x $10^6$ UI/ml (2,5 µg/ml) n'est pas recommandée.
Dans tous les cas, un flacon de GRANOCYTE 34 ne doit pas être dilué dans plus de 100 ml.
Une fois dilué dans une solution saline, GRANOCYTE est compatible avec les dispositifs de perfusion habituels (poches en chlorure de polyvinyle ou flacons de verre) quand la dilution se fait dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans des flacons de verre, quand la dilution se fait dans une solution de glucose à 5 %.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

CHUGAI - AVENTIS
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY Cedex
FRANCE

**Date de préparation de la notice** : Décembre 2000.

511908A




Zone d'implantation des textes
Text area
1
2
3
4
Cadre limitation texte + respecter RECTO/VERSO
Space only for text on front and back side.

# GRANOCYTE® 34
## (lenograstim)
## Powder and solvent for solution for injection

**IDENTIFICATION OF THE MEDICINAL PRODUCT**

**Name of the product**

GRANOCYTE 34 (33.6 x $10^6$ IU), lyophilised powder in vial and solvent in ampoule for injection or infusion (subcutaneous injection or intravenous infusion).

**Qualitative and quantitative composition**

| | |
|---|---|
| Lyophilisate : | per vial |
| Lenograstim* (INN) 33.6 x $10^6$ IU** | 263 micrograms |
| L-Arginine | 10 mg |
| L-Phenylalanine | 10 mg |
| L-Methionine | 1 mg |
| Mannitol | 25 mg |
| Polysorbate 20 | 0.1 mg |
| Hydrochloric acid | q.s pH 6.5 |
| Solvent : | per ampoule |
| Water for injections | 1 ml |

* Recombinant glycoprotein (rHuG-CSF) equivalent to the Human Granocyte Colony Stimulating Factor isolated from CHU-2, a human cell line. Lenograstim is expressed and glycosylated in a mammalian host cell system, Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.
** Measurement by the GNFS-60 in vitro bioassay in comparison with the WHO International Standard for human G-CSF.

**Pharmaceutical form**

Powder and solvent for solution for injection.

**CLINICAL PARTICULARS**

**Therapeutic indications**

• Reduction in the duration of neutropenia and associated complications in patients (with non-myeloid neoplasia) receiving an autologous or allogeneous bone marrow transplantation.
• Reduction in the duration of neutropenia and associated complications in patients during chemotherapy known to be associated with a significant incidence of febrile neutropenia.
• Mobilisation of Peripheral Blood Progenitor Cells (PBPCs).
Note : The safety of the use of GRANOCYTE with anticancer agents characterized by cumulative myelotoxicity or predominant toxicity towards the platelet lineage (nitrosourea, mitomycin) has not been established. In these situations, the use of GRANOCYTE might even increase the toxicities, particularly towards platelets.

**Dosage and method of administration**

Therapy should only be given in collaboration with an experienced oncology and/or hematology centre.
The recommended dose of GRANOCYTE is 150 micrograms (19.2 x $10^6$ IU) per $m^2$/day, equivalent dose to 5 µg (0.64 x $10^6$ IU) per kg/day:
• in chemotherapy-induced neutropenia before Bone Marrow Transplantation (BMT),
• following established cytotoxic chemotherapy,
• in the mobilisation of PBPCs after chemotherapy.
One GRANOCYTE vial is used in patients with a body surface area of up to 1.8 $m^2$.
In the mobilisation of PBPCs when GRANOCYTE is used alone, the recommended dose is 10 µg (1.28 x $10^6$ IU) per kg/day.
Adults
• After Bone Marrow Transplantation, GRANOCYTE should be administered daily at the recommended dose as a 30 minutes IV infusion, diluted in 100 mL of isotonic saline or dextrose solution or as a subcutaneous injection starting the day following transplantation (see section "Instructions for use and handling").
Treatment should continue until the expected nadir has passed and the neutrophil count has returned to a stable level compatible with treatment discontinuation, with a maximum of 28 days of treatment, if necessary.
It is anticipated that by day 14 following BMT, 50 % of patients will have recovered to a normal neutrophil count or to a count compatible with the discontinuation of the treatment.
- After established cytotoxic chemotherapy, GRANOCYTE should be administered daily at the recommended dose as a subcutaneous injection, starting on the day following completion of chemotherapy (see section "Instructions for use and handling"). Treatment should continue until the expected nadir has passed and the neutrophil count has returned to a stable level compatible with treatment discontinuation, with a maximum of 28 days of treatment, if necessary. Even if a transient increase in neutrophil count occurs during the first two days of treatment, with the continuation of treatment, the nadir usually occurs earlier and recovery is quicker.
- In PBPCs mobilisation after chemotherapy, GRANOCYTE should be administered daily at the recommended dose as a subcutaneous injection, starting the day after the end of chemotherapy (see section "Instructions for use and handling") until the expected nadir has passed and the neutrophil count has returned to a stable level compatible with treatment discontinuation.
Leukapheresis should be performed when the post nadir leucocyte count is rising or after evaluation of CD34+ cells count with a validated method. In patients who have not been intensively pretreated by chemotherapy, one leukapheresis is generally sufficient to obtain the minimum acceptable threshold of 2 x $10^6$ CD34+ cells collected per kg.
• In PBPCs mobilisation with GRANOCYTE alone, it should be administered daily at the recommended dose as a subcutaneous injection for 4 to 6 days. Leukapheresis should be performed between day 5 and 7.
• In patients who have not been intensively pretreated by chemotherapy, one leukapheresis is generally sufficient to obtain the minimum acceptable threshold of 2 x $10^6$ CD34+ cells collected per kg.
• In healthy donors, a 10 µg/kg daily dose administered subcutaneously for 5-6 days allows a CD34+ cells collection ≥ 3 x 106 per kg with a single leukapheresis in 83% of subjects and with 2 leukapheresis in 97 %.
<u>Elderly</u>
Clinical trials with GRANOCYTE included a small number of patients up to the age of 70 years but specific studies have not been performed in the elderly; therefore, specific dose recommendations cannot be made.
<u>Children</u>
The safety and efficacy of GRANOCYTE have been established in children older than 2 years in BMT.

**Contraindications**

GRANOCYTE is contraindicated in patients with known hypersensitivity to the product or to one of its constituents.
GRANOCYTE should not be used to increase the dose intensity of myelotoxic chemotherapy beyond established doses and combinations since the drug could reduce myelotoxicity but has no effect on the general toxicity of chemotherapy.
GRANOCYTE should not be administered concurrently with cytotoxic chemotherapy.
GRANOCYTE should not be administered to patients:
• with myeloid malignancy other than de novo acute myeloid leukaemia,
• with de novo acute myeloid leukaemia aged below 55 years, and/or,
• with de novo acute myeloid leukaemia with good cytogenetics, i.e. t (8;21), t (15;17) and inv (16).

**Warnings and precautions for use**

<u>Malignant cell growth</u>
G-CSF may promote growth of myeloid cells in vitro and similar effects may be observed on some non-myeloid cells in vitro.
The safety and efficacy of GRANOCYTE administration in patients with myelodysplasia or secondary AML or chronic myelogenous leukemia have not been established. Therefore, GRANOCYTE should not be used in these indications. Particular care should be taken to distinguish the diagnosis of blast transformation of chronic myeloid leukaemia from acute myeloid leukaemia.
Clinical trials have not established wether GRANOCYTE influences the progression of myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukaemia. Caution should be exercised in using GRANOCYTE in any pre-malignant myeloid condition.
As some non-specific tumors may exceptionally express a G-CSF receptor, caution should be exerted in the event of unexpected tumour regrowth concomitantly observed with rHuG-CSF therapy.
<u>Leukocytosis</u>
A leukocyte count greater than 50 x $10^9$/l has never been observed in any of the 174 patients treated with 5 µg/kg/day (0.64 x $10^6$ IU/kg/day) following BMT. White blood cell (WBC) count greater than 70 x $10^9$/l has been observed in less than 5 % of patients who received chemotherapy and were treated with GRANOCYTE at 5 µg/kg/day. No adverse events directly attributable to this degree of hyperleukocytosis has been reported. In view of the potential risks associated with severe hyperleukocytosis, a WBC count should be performed at regular intervals during GRANOCYTE therapy.
If leukocyte count exceeds 50 x $10^9$/l after the expected date of the nadir, GRANOCYTE should be discontinued immediately.
However when GRANOCYTE is used to mobilize PBPCs, suspension of treatment is recommended if leukocyte count exceeds 70 x $10^9$/l.
<u>Pulmonary adverse effect</u>
The onset of pulmonary signs, such as cough, fever and dyspnea, in association with radiological signs of pulmonary infiltrates and deterioration in pulmonary function may be preliminary signs of adult respiratory distress syndroms (ARDS). GRANOCYTE should be discontinued and appropriate treatment given.
<u>In bone marrow transplantation</u>
The effect of GRANOCYTE on the incidence and severity of acute and chronic graft-versus-host disease has not been accurately determined.
<u>Risks associated with intensification of chemotherapy doses</u>
The safety and efficacy of GRANOCYTE remains to be established in the context of intensified chemotherapy. GRANOCYTE should not be used to reduce, the intervals between chemotherapy courses beyond the established limits or to increase the established doses of chemotherapy. Non-myeloid toxicities have become limiting factors in a phase II chemotherapy intensification trial with GRANOCYTE.
<u>Special precautions in PBPC mobilisation</u>
• Choice of the method of mobilisation
Clinical trials carried out in the same patient population have shown that PBPC mobilisation is higher when GRANOCYTE is used after chemotherapy than when used alone (measurements being made in the same laboratory). However, the choice between these two methods of mobilisation should take into consideration the overall therapeutic objectives in each individual patient.
• Previous treatment with cytotoxic agents
In patients who have previously undergone intensive chemotherapy, it may be difficult to obtain the minimum acceptable threshold of 2 x $10^6$ CD34+ cells/kg and then a sufficient haematological recovery.
A PBPC transplantation should be planned early in the treatment course of patients and a particular care paid to the number of PBPC mobilized before administration of high dose chemotherapy. If gains prove insufficient, the transplantation program must be replaced by other types of treatment.
• Determination of richness of PBPCs collections
Particular care should be paid to the method of quantification of PBPC as the results of flow cytotoxic analysis of CD34+ cell number vary among laboratories.
The recommendation of a minimum threshold of 2 x $10^6$ CD34+ cells/kg to obtain haematological recovery is based upon results published in the literature. However, the minimum threshold is not clearly defined. Collections of more than 2 x $10^6$ CD34+ cells/kg are associated with faster recovery, including platelets, while lower collections are associated with slower recovery.
• In healthy donors
The PBPCs mobilisation which is a procedure without direct benefit for healthy people should only be considered through a clear regular delimitation in accordance with local regulations as for bone marrow donation when applicable. The efficacy and safety of GRANOCYTE has not been assessed in donors aged over 60 years, therefore the procedure cannot be recommended. Based on some local regulations and lack of studies, minor donors should not be considered. PBPCs mobilisation procedure should be considered for donors who fit usual clinical and laboratory eligibility criteria for bone marrow donation especially normal haematological values.
Marked leucocytosis (WBC ≥ 50 x $10^9$/l) was observed in 24 % of subjects studied.
Apheresis-related thrombocytopenia (platelets < 100 x $10^9$/l) was observed in 42 % of subjects studied and values < 50 x $10^9$/l were occasionally noted following leukapheresis without related clinical adverse events, all recovered.
Therefore leukapheresis should not be performed in donors who are anticoagulated or who have known defects in hemostasis. If more than one leukapheresis is required particular attention should be paid to donors with platelets < 100 x $10^9$/l prior to apheresis; in general apheresis should not be performed if platelets < 75 x $10^9$/l. Insertion of a central venous catheter should be avoided if possible with consideration given to venous access in selection of donors.
Data on long term follow-up of donors are available on a small number of subjects. Up to 6 years, no emerging long-term sequelae have been reported. Nevertheless, a risk of promotion of a malignant myeloid clone is possible. Therefore, it is recommended that systematic record and tracking of the stem-cell gifts be made by the apheresis centers.
• In recipients of allogenic peripheral stem-cells mobilised with GRANOCYTE.
Allogenic stem-cell grafting may be associated with an increased risk for chronic Graft Versus Host Disease (GVH), and long-term data of graft functioning are sparse.
<u>Other precautions</u>
The safety and efficacy of GRANOCYTE have not been established in patients with impaired renal or liver functions.
In patients with decreased marrow reserves, e.g. after intensive chemotherapy/radiotherapy, neutrophil response is sometimes decreased and the safety of GRANOCYTE has not been established.

**Interactions with other medicines and other forms of interaction**

Use of GRANOCYTE is not recommended during the 24-hour period preceding and following chemotherapy, because of the sensitivity of rapidly dividing myeloid cells to cytotoxic chemotherapy. Possible interactions with other growth factors or cytokines remain to be determined by clinical trials.

**Pregnancy and lactation**

The safety of GRANOCYTE has not been established in pregnant women.
Animal studies in the rat and rabbit have failed to show any evidence of a teratogenic effect of GRANOCYTE, though an increased spontaneous abortion rate was seen in the rabbit, but no malformations were found. During pregnancy, the potential risk of GRANOCYTE to the foetus must be weighed against expected benefits.
In the absence of data concerning penetration in the breast milk, treatment with GRANOCYTE is not recommended during lactation.

**Undesirable effects**

• <u>Bone marrow transplantation</u>
Particular attention must be paid to platelet recovery, since in controlled trials, the mean platelet count was lower in patients treated with GRANOCYTE than in those who were given a placebo. However this did not lead to increased bleeding events and the median number of days between the transplantation and the last platelet transfusion was similar in both groups.
The incidence of adverse events most frequently reported (15 % in at least one of the treated groups) in controlled trials was identical in patients treated with GRANOCYTE or placebo.
Adverse events were those usually observed in conditioning protocols and were apparently not attributable to GRANOCYTE. These events consisted of stomatitis, fever, diarrhea, skin rash, abdominal pain, vomiting, alopecia, septic episod and infection.
The effect of GRANOCYTE on the incidence and severity of acute and chronic transplantation versus host disease has not yet been clearly determined.
<u>Chemotherapy-induced neutropenia</u>
The safety of GRANOCYTE combined with cytotoxic agents with cumulative marrow toxicity or predominantly affecting the platelet lineage (nitrosourea, mitomycin) has not been confirmed. The use of GRANOCYTE might even lead to increased platelet toxicity in such circumstances.
In controlled trials, the incidence of adverse events reported was the same in patients treated with GRANOCYTE or placebo.
Effects most frequently reported were similar to those seen in patients treated with chemotherapy : alopecia, nausea, vomiting, fever and headache.
Bone pain and reactions at the injection site have been reported with a slightly higher incidence (about 10 % and 5 % respectively) in patients treated with GRANOCYTE.
<u>PBPC mobilisation</u>
When GRANOCYTE is administered to healthy subjects, the most commonly reported clinical adverse events were headache in 30 %, bone pain in 23 %, back pain in 17.5 %, asthenia in 11 %, abdominal pain in 6% and pain in 6% of subjects. The risk of occurrence of pain is increased in subjects with high peak WBC values, especially when WBC ≥ 50 x $10^9$/l. Leukocytosis ≥ 50 x $10^9$/l was reported in 24 % of donors and thrombocytopenia (platelets < 100 x $10^9$/l) apheresis-related in 42 %. Transient increases in ASAT and/or ALAT was observed in 12 % of subjects and alkaline phosphatase in 16 %.
<u>Other undesirable effects</u>
Pulmonary infiltrates have been reported in some cases with an outcome of respiratory failure or adult respiratory distress syndrome (ARDS), which may be fatal.
In very rare cases, allergic reactions including isolated cases of anaphylactic shock have been reported during the course of GRANOCYTE treatment. Very rare cases of cutaneous vasculitis have been reported in patients treated with GRANOCYTE.
Very rare cases of Sweet' syndrome, erythema nodosum and pyoderma gangrenosum have been reported. They were mainly described in patients with haematological malignancies, a condition known to be associated with neutrophilic dermatosis, but also in non malignant related neutropenia.
Very rare cases of Lyell' syndrome have also been reported.
Increase of ASAT, ALAT and/or phosphatase alkaline has been reported during lenograstim treatment. In most cases, liver function abnormalities improved after lenograstim discontinuation.
<u>Overdosage</u>
In the animal, acute (up to 1000 µg/kg/day in the mouse) and subacute (up to 100 µg/kg/day in the monkey) toxicity studies have shown that the effects of overdosage were limited to reversible exacerbation of pharmacological effects.
The effects of GRANOCYTE overdosage have not been established.
Usually, the discontinuation of GRANOCYTE is accompanied by a 50 % fall in circulating neutrophils in 1 to 2 days, with return to a normal level in 1 to 7 days. A white blood cell count of about 50 x 109/l was seen in one of the three patients having received the highest doses of GRANOCYTE, i.e. 40 µg/kg/day (5.12 x $10^6$ IU/kg/day) on the 5th day of treatment. In man, doses of up to 40 µg/kg/day were not associated with toxic effects, with the exception of bone and muscle pains.

**Pharmacological properties**

**Pharmacodynamic properties**

CYTOKINE : antineoplastic and immunomodulating agent (L03 A A10).
GRANOCYTE (rHuG-CSF) belongs to the cytokines group, the activity of which regulates cell differentiation and growth.
GRANOCYTE is a factor which stimulates neutrophil progenitors, as shown by an increase in the peripheral blood of CFU-S and CFU-GM counts.
GRANOCYTE causes a notable increase in peripheral blood neutrophil count during the 24 hours following administration. This increase in neutrophils is dose-dependent between 1 and 10 µg/kg/day. At the recommended dose, repeated administrations lead to an increase in biological response. Neutrophils produced in response to GRANOCYTE show normal chemotactic and phagocytic functions.
As with other hematopoietic growth factors, G-CSF has shown in vitro stimulating properties on human endothelial cells.
Use of GRANOCYTE in patients who underwent a bone marrow transplantation or who are treated with cytotoxic chemotherapy leads to significant reductions in the duration of neutropenia and its accompanying complications.
Administration of GRANOCYTE only or after chemotherapy mobilises peripheral blood progenitor cells (PBPC). These can be collected and administered after high dose chemotherapy, either in place of or in combination with a marrow transplant. PBPC administered obtained by mobilisation with GRANOCYTE have proved to be able to reconstitute the hematopoiesis and accelerate the engrafment. Independence of patients from platelet transfusions is hence achieved more rapidly in comparison with an autologous bone marrow transplant.
A pooled analysis of data from 3 double-blind placebo-controlled studies conducted in 861 patients (n=411 ≥ 55 years) demonstrated a favourable benefit/risk ratio of lenograstim administration in patients over 55 years of age undergoing conventional chemotherapy for de novo acute myeloid leukaemia, with the exception of AML with good cytogenics, i.e., t (8;21), t (15;17) and inv (16).
The benefit in the sub-group of patients over 55 years appeared in terms of lenograstim-induced acceleration of neutrophil recovery, increase in the percentage of patients without infectious episode, reduction in infection duration, reduction in the duration of hospitalisation, reduction in the duration of IV antibiotherapy.
However, these beneficial results were not associated with dereased severe or life-threatening infections incidence, nor with decreased infection-related mortality.
Data from a double-blind placebo-controlled study conducted in 446 patients with de novo AML showed that, in the 99 patients sub-group with good cytogenetics, the event-free survival was significantly lower in the lenograstim arm than in the placebo arm, and there was a trend towards a lower overall survival in the lenograstim arm when compared to the data from the not good cytogenetics sub-group.

**Pharmacokinetic properties**

Pharmacokinetics of GRANOCYTE are dose and time dependent.
Following repeated administration, peak serum concentration at the end of IV infusion or after SC injection is proportional to the dose injected, without any evidence of a cumulative effect.
At the recommended dose, the absolute bioavailability of GRANOCYTE is 30 %. Apparent volume of distribution (Vd) is approximately 1 l/kg and mean presence time close to 7 hours following subcutaneous administrations.
Apparent serum elimination half-life after subcutaneous injection is approximately 3-4 hours at steady state (repeated administrations) and shorter (1-1.5 hours) after repeated IV administrations.
Plasma clearance of rHuG-CSF is multiplied by 3 (from 50 to 150 mL/min) following repeated subcutaneous administrations.
A very small proportion of GRANOCYTE is eliminated in unchanged form in urine (less than 1% of the dose) since it must be metabolized to endogenous peptides. During multiple subcutaneous dosing, peak serum concentrations of GRANOCYTE are close to 100 pg/ml/kg. A positive correlation exists between dose and serum concentration and between the neutrophil response and the total amount of GRANOCYTE recovered in serum.

**Pharmaceutical particulars**

<u>Incompatibilities</u>
Dilution of GRANOCYTE 34 (33.6 x $10^6$ IU/vial) to a final concentration of less than 0.32 x $10^6$ IU/ml (2.5 µg/mL) is not recommended.

**Expiry date**

Respect the date indicated on the outer packaging.

**Special precautions for storage**

Do not store above 25°C. Do not freeze.
The reconstituted solution of GRANOCYTE 34 must be administered within 24 hours after its preparation. Unused reconstituted or diluted solution should be discarded.

**Nature and contents of container**

263 micrograms of lyophilisate in vial (glass) + 1 ml of solvent in ampoule (glass).
One pack of 1 vial of lyophilised powder + 1 ampoule of solvent.
One pack of 5 x 1 vials of lyophilised powder + 5 x 1 ampoules of solvent.
Not all presentations are available in all countries.

**Instructions for use and handling**

GRANOCYTE 34 vials are for single-dose use only.
The active substance and its solvent are overfilled by 5%. Hence the extractable volume of solvent is 1.05 ml used to reconstitute the lyophilisate with the aim of finally obtaining 1 ml of reconstituted solution of GRANOCYTE.

Under aseptic conditions add the extractable content of a 1.05 mL ampoule of solvent (water for injections) to the GRANOCYTE 34 vial. Shake gently until it is completely dissolved (about 5 seconds). Do not shake vigorously.
Withdraw the required volume from the vial.
Administer immediately by subcutaneous injection.

For intravenous infusion, GRANOCYTE 34 must be diluted in 0.9 % NaCl solution or in 5 % dextrose solution.
Dilution of GRANOCYTE 34 to a final concentration of less than 0.32 x 106 IU/mL (2.5 µg/mL) is not recommended.
In any event, one vial of reconstituted GRANOCYTE 34 should not be diluted in no more than 100 mL.
GRANOCYTE 34 is compatible with standard infusion devices (polyvinyl chloride bags and glass bottles) where diluted in 0.9% NaCl solution or in glass bottles where diluted in 5 % dextrose solution.

**Marketing Authorization Holder**

CHUGAI - AVENTIS
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY Cedex
FRANCE

**Date of preparation of the package insert**: December 2000.

511908A




Cadre limitation texte ‡ respecter RECTO/VERSO
Space only for text on front and back side.
Zone d'implantation des textes.
Text area.
1 2 3 4

# GRANOCYTE® 34
## (lénograstime)
## Poudre et solvant pour solution injectable

**IDENTIFICATION DU MEDICAMENT**
**Nom du produit**
GRANOCYTE 34 (33,6 x $10^6$ UI/ml), lyophilisat en flacon et solvant en ampoule pour solution injectable (sous-cutanée ou perfusion intraveineuse).
**Composition qualitative et quantitative**
Lyophilisat : par flacon
Lénograstime* (DCI) 33.6 x $10^6$ UI** . . . . . . . . . . . . . . .263 microgrammes
L-Arginine . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .10 mg
L-Phénylalanine . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .10 mg
L-Méthionine . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .1 mg
Mannitol . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .25 mg
Polysorbate 20 . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .0,1 mg
Acide chlorhydrique . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .q.s pH 6,5
Solvant : par ampoule
Eau pour préparations injectables . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .1 ml
* Glycoprotéine recombinante (rHuG-CSF) équivalente au Granocyte Colony Stimulating Factor Humain isolé de CHU-2, une lignée cellulaire humaine. Le lénograstime est exprimé et glycosylé dans un système de cellule hôte de mammifère, les cellules d'Ovaire de Hamster Chinois (CHO).
** Mesure effectuée par le bio-essai in vitro GNFS-60 par comparaison avec l'Etalon International de l'O.M.S. pour le G-CSF humain.
**Forme pharmaceutique**
Poudre et solvant pour solution injectable.
**DONNEES CLINIQUES**
**Indications thérapeutiques**
• Réduction de la durée des neutropénies et des complications associées chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une auto ou allogreffe de moelle osseuse.
• Réduction de la durée des neutropénies et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.
• Mobilisation des cellules souches hématopoiétiques dans le sang périphérique (PBPCs: Peripheral Blood Progenitor Cells).
Remarque: l'innocuité de l'utilisation de GRANOCYTE n'a pas été démontrée avec l'emploi des agents anticancéreux doués de myélotoxicité cumulative ou prédominante sur la lignée plaquettaire (nitrosourée, mitomycine). Dans ces situations, l'utilisation de GRANOCYTE pourrait même conduire à une majoration des toxicités, notamment plaquettaires.
**Posologie et mode d'administration**
Le traitement doit être administré seulement en collaboration avec un établissement ayant l'expérience de l'oncologie et/ou de l'hématologie.
La dose recommandée de GRANOCYTE est de 150 µg (19,2 x $10^6$ UI) par m2 /jour, dose d'efficacité équivalente à 5 µg (0,64 x $10^6$ UI) par kg/jour :
• dans la neutropénie induite par chimiothérapie pour la greffe de moelle osseuse,
• après chimiothérapies cytotoxiques établies,
• dans la mobilisation de PBPCs après chimiothérapie.
Un flacon de GRANOCYTE est utilisé chez les patients ayant une surface corporelle allant jusqu'à 1,8 $m^2$.
Dans la mobilisation de PBPCs, lorsque GRANOCYTE est utilisé seul, la dose recommandée est de 10 µg/kg/jour (1,28 x $10^6$ UI).
Adultes
• Après greffe de moelle, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement à la dose recommandée en perfusion IV de 30 minutes, dilué dans 100 ml de sérum salé isotonique ou dans une solution de dextrose ou en injection sous-cutanée, débutant le jour suivant la transplantation (Cf. "Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation").
L'administration doit être poursuivie jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles soit revenu de façon stable à un niveau compatible avec l'arrêt du traitement avec, si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement.
Il est prévisible qu'au jour 14 après la greffe, 50 % des patients auront récupéré un nombre de neutrophiles normal ou compatible avec l'arrêt du traitement.
• Après une chimiothérapie cytotoxique établie, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement à la dose recommandée en injection sous-cutanée débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie (Cf. "Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation"). L'administration doit être poursuivie jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles soit revenu de façon stable à un niveau compatible avec l'arrêt du traitement avec, si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement. Même lorsqu'il apparaît une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles dans les 2 premiers jours de traitement, la poursuite du traitement permet habituellement la survenue du nadir plus tôt et une récupération plus rapide.
• Pour la mobilisation de PBPCs après chimiothérapie, GRANOCYTE doit être administré quotidiennement, à la dose recommandée en injection sous-cutanée débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie (Cf. "Mode d'emploi, instruction concernant la manipulation") jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles soit revenu de façon stable à un niveau compatible avec l'arrêt du traitement.
La leucaphérèse devrait avoir lieu lorsque le nombre de leucocytes, après le nadir, est en augmentation ou après évaluation des numérations des cellules CD34+ établie par une méthode validée. Chez les patients qui n'ont pas été intensivement pré-traités par chimiothérapie, une leucaphérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de 2 x $10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.
• Pour mobiliser les PBPCs avec GRANOCYTE seul, celui-ci doit être administré quotidiennement à la dose recommandée en injection sous-cutanée pendant 4 à 6 jours. La leucaphérèse doit avoir lieu entre les jours 5 et 7.
Chez les patients qui n'ont pas été intensivement pré-traités par chimiothérapie, une leucaphérèse est dans la plupart des cas suffisante pour obtenir le seuil minimum acceptable de 2 x $10^6$ cellules CD34+ collectées par kg.
Chez les donneurs sains, l'administration quotidienne en injection sous-cutanée pendant 5 à 6 jours d'une dose de 10 µg/kg permet d'obtenir le seuil ≥ de 3 x $10^6$ cellules CD 34+ collectées par kg à partir d'une seule leucaphérèse chez 83 % des sujets ou à partir de 2 leucaphérèses chez 97 % des sujets.
Patients âgés
Les essais cliniques avec GRANOCYTE ont inclus un petit nombre de patients de plus de 70 ans, mais des études spécifiques n'ont pas été entreprises chez des patients âgés ; des recommandations de doses spécifiques ne peuvent donc pas être faites.
Enfants
L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE ont été établies chez des enfants de plus de 2 ans, au cours de greffes de moelle.
**Contre-indications**
GRANOCYTE est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses composants.
GRANOCYTE ne doit pas être utilisé pour augmenter l'intensité de la dose d'une chimiothérapie myélotoxique au-delà des dosages et des associations établis, car si le médicament peut réduire la myélotoxicité, il n'a pas d'effet sur la toxicité globale des chimiothérapies.
GRANOCYTE ne doit pas être administré en même temps qu'une chimiothérapie cytotoxique.
GRANOCYTE ne doit pas être administré aux patients :
• souffrant d' une néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aiguë myéloïde de novo,
• âgés de moins de 55 ans et souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo et/ou
• souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo avec cytogénétique favorable : t (8 ;21), t (15 ;17) et inv (16).
**Mises en garde et précautions d'emploi**
Croissance des cellules malignes
Les G-CSF peuvent promouvoir la croissance de cellules myéloïdes in vitro et des effets similaires peuvent être observés avec certaines cellules non myéloïdes in vitro.
L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE chez les patients souffrant de syndrome myélodysplasique, de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. Par conséquent, GRANOCYTE ne doit pas être utilisé dans ces indications. Une attention particulière doit être apportée afin de différentier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde.
Les essais cliniques n'ont pas établi si GRANOCYTE influence la progression des syndromes myélodysplasiques en leucémies aiguës myéloïdes.
Une attention particulière doit donc être apportée dans l'utilisation de GRANOCYTE dans toute situation de syndrome préleucémique.
Etant donné que certaines tumeurs non spécifiques peuvent exceptionnellement exprimer un récepteur de G-CSF, une attention particulière doit être apportée envers une éventuelle croissance tumorale lors de l'utilisation d'un G-CSF.
Hyperleucocytose
Il n'a jamais été observé d'hyperleucocytose > 50 x $10^9$/l chez les 174 patients traités par 5 µg/kg/jour (0,64 x $10^6$ UI/kg/jour) après une greffe de moelle. Une numération des globules blancs > 70 x $10^9$/l a été observée chez moins de 5 % des patients qui ont reçu une chimiothérapie et ont été traités par GRANOCYTE à 5 µg/kg/jour. Aucun évènement indésirable directement imputable à ce degré d'hyperleucocytose n'a été rapporté.
Eu égard aux risques potentiels associés aux hyperleucocytoses sévères, une numération leucocytaire doit être réalisée à intervalles réguliers pendant le traitement par GRANOCYTE.
Si le nombre de leucocytes dépasse 50 x $10^9$/l après la date attendue du nadir, GRANOCYTE doit être arrêté immédiatement.
Toutefois, lorsque GRANOCYTE est administré pour mobiliser des PBPCs, une suspension du traitement est recommandée si le nombre de leucocytes dépasse 70 x $10^9$/l.

Effets secondaires pulmonaires
La survenue d'évènements pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires avec détérioration de la fonction pulmonaire peuvent représenter les premiers symptômes d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS). GRANOCYTE doit être arrêté et un traitement approprié doit dès lors être initié.
Greffe de moelle
L'effet de GRANOCYTE sur l'incidence et la sévèrité de la maladie aiguë et chronique du greffon contre l'hôte, n'a pas été encore clairement déterminé.
Risques associés à l'intensification des doses de chimiothérapie
L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE doivent encore être établies dans le contexte d'intensification des doses de chimiothérapie. GRANOCYTE ne doit pas être utilisé pour diminuer, au-delà des limites établies, l'intervalle entre les cycles ou pour augmenter les doses établies des chimiothérapies. En effet, dans un essai de phase II d'intensification avec GRANOCYTE, les toxicités non myéloïdes sont devenues les facteurs limitants.
Précautions particulières dans la mobilisation des PBPCs
• Choix de la méthode de mobilisation
Des Ètudes cliniques effectuées dans une même population de patients ont montré que la mobilisation de PBPCs est supérieure lorsque GRANOCYTE est utilisé après chimiothérapie que lorsqu'il est utilisé seul, les mesures étant effectuées dans le même laboratoire. Cependant, le choix entre ces deux méthodes de mobilisation doit prendre en considération l'ensemble des objectifs thérapeutiques pour chaque patient.
• Traitement antérieur par des agents cytotoxiques
Chez des patients ayant été soumis antérieurement à une chimiothérapie intensive, il peut se révéler difficile d'obtenir le seuil minimum acceptable de 2 x $10^6$ cellules CD34+ par kg et par conséquent une récupération hématologique suffisante.
La greffe des PBPCs devrait Ítre planifiÈe prÈcocement au cours du traitement des patients et une attention particuliËre portÈe au nombre de PBPCs mobilisées avant l'administration d'une chimiothérapie à forte dose. Si les gains devaient se révéler insuffisants, le programme de greffe devrait être remplacé par d'autres formes de traitement.
• Détermination de la richesse des collections de PBPCs
Une attention particulière doit être portée à la méthode de quantification des PBPCs collectées compte-tenu de la variabilité des résultats dans la détermination des cellules CD34+ observée entre les différents laboratoires en utilisant la technique de cytométrie de flux. La recommandation d'un seuil minimum de 2 x $10^6$ cellules CD34+/kg pour obtenir une récupération hématologique est basée sur des résultats publiés dans la littérature. Toutefois le seuil minimum n'est pas clairement défini. Des collections supérieures à 2 x $10^6$ cellules CD34+/kg sont associées à une récupération plus rapide, y compris des plaquettes, alors que des collections inférieures sont associées à une récupération plus lente.
• Chez les donneurs sains
La mobilisation des PBPCs , procédure sans bénéfice direct pour les donneurs sains, doit impérativement être envisagée selon les réglementations nationales relatives aux dons de moelle osseuse quand celles-ci sont définies.
L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE n'ont pas été établies chez les donneurs de plus de 60 ans .Dès lors la procédure n'est pas recommandée. Selon les réglementations nationales et en absence d'études spécifiques, des donneurs mineurs ne doivent pas être envisagés.
La mobilisation des PBPCs ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques, en particulier hématologiques retenus pour la transplantation de moelle osseuse ;
Une hyperleucocytose (globules blancs ≥ 50 x $10^9$ /l ) a été observée chez 24 % des sujets étudiés.
Une thrombopénie (numération plaquettaire < 100 x 109 /l ) due au procédé d'aphérèse a été observée chez 42 % des sujets étudiés et des valeurs < 50 x $10^9$ /l ont été notées après leucaphérèse sans aucun signe clinique et avec retour aux valeurs normales dans tous les cas.
Toutefois, la mobilisation des PBPCs n'est pas recommandée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou qui ont pu manifester des anomalies de l'hémostase. Lorsque plus d'une leucaphérèse est nécessaire, une attention particulière doit être portée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est < 100 x $10^9$ /l avant l'aphérèse ; celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est < 75 x $10^9$ /l .
La sélection des donneurs doit être réalisée en tenant compte de l'accès veineux ; toutefois, l'insertion d'un cathéter veineux central doit être évitée autant que possible.
Des données de suivi à long terme ont été obtenues chez un petit nombre de sujets. Aucune séquelle tardive n'a été rapportée 6 ans après les dons de PBPCs. Néanmoins, le risque de croissance d'un clone de cellules myéloïdes malignes est possible. Par conséquent, il est recommandé que chaque don fasse l'objet d'un enregistrement et d'un suivi systématique par les centres d'aphérèse.
• Chez les receveurs de cellules souches allogéniques obtenues après mobilisation par GRANOCYTE
L'administration des cellules souches allogéniques pourrait être associée à un risque accru de réaction chronique du greffon contre l'hôte (GVH) ; toutefois, les données sur l'évolution à long terme de telles greffes sont peu abondantes.
Autres précautions
L'innocuité et l'efficacité de GRANOCYTE n'ont pas été établies chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique.
Chez les patients ayant des réserves médullaires diminuées, par exemple après chimiothérapie intensive / radiothérapie extensive, la réponse neutrophile est parfois diminuée et la tolérance de GRANOCYTE n'a pas été établie.
**Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**
L'utilisation de GRANOCYTE n'est pas recommandée dans la période des 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie, du fait de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide aux chimiothÈrapies cytotoxiques.
Les interactions possibles avec d'autres facteurs de croissance ou des cytokines restent à déterminer par des études cliniques.
**Grossesse et allaitement**
L'innocuité de GRANOCYTE n'a pas été établie chez la femme enceinte. Les études animales chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de GRANOCYTE, cependant une augmentation de l'incidence des avortements spontanés a été observée chez le lapin, mais aucune malformation n'a été remarquée.
Au cours de la grossesse, le risque potentiel de GRANOCYTE sur le foetus doit être mis en balance avec le bénéfice attendu.
En l'absence de données sur le passage du produit dans le lait maternel, le traitement par GRANOCYTE n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.
**Effets indésirables**
• Greffe de moelle
Il convient d'Ítre particulièrement attentif à la récupération plaquettaire car, dans les essais contrôlés, le nombre moyen de plaquettes était plus bas chez les patients traités par GRANOCYTE que chez ceux traités par placebo.Cependant, il n'en a pas résulté d'augmentation des phénomènes hémorragiques et le nombre médian de jours entre la greffe et la dernière transfusion de plaquettes était similaire dans les deux groupes.
Dans les essais contrôlés, les évènements indésirables le plus fréquemment rapportés (15 % dans au moins un des groupes traités) surviennent avec une fréquence égale, que les patients aient reçu GRANOCYTE ou le placebo.
Les évènements indésirables étaient ceux habituellement rencontrés dans les protocoles de conditionnement et sont apparemment non imputables à GRANOCYTE. Ces évènements ont consisté en: stomatite, fièvre, diarrhée, rash cutané, douleur abdominale, vomissements, alopécie, épisode septique et infection.
L'effet de GRANOCYTE sur l'incidence et la sévèrité de la maladie du greffon contre l'hôte, aiguë et chronique, n'a pas été encore clairement déterminé.
• Neutropénie induite par la chimiothérapie
La tolérance de GRANOCYTE associé aux agents cytotoxiques ayant une toxicité médullaire cumulative ou prédominant sur la lignée plaquettaire (nitrosourée-mitomycine) n'a pas été établie. L'utilisation de GRANOCYTE pourrait même entraîner dans ce cas une toxicité plaquettaire accrue.
Dans les essais contrôlés, l'incidence des évènements secondaires rapportés a été la même chez les patients traités par GRANOCYTE ou par le placebo. Les effets les plus fréquemment rapportés ont été similaires à ceux observés chez les patients traités par chimiothérapie : alopécie, nausées, vomissements, fièvre et céphalées.
Des douleurs osseuses et des réactions au site d'injection ont été observées avec une incidence légèrement plus élevée (environ 10 % et 5 % respectivement) chez les patients traités avec GRANOCYTE.
• Mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique
Les effets indésirables les plus couramment ressentis par les sujets sains recevant GRANOCYTE étaient des céphalées chez 30 % d'entre eux, des douleurs osseuses chez 23 %, des douleurs dorsales chez 17,5 %, une asthÈnie chez 11 %, des douleurs abdominales chez 6 % et des douleurs chez 6 % des sujets. Le risque d 'apparition des douleurs augmente avec l'élévation des globules blancs, particulièrement lorsque la numération atteint ≥ 50 x $10^9$ /l.
Une hyperleucocytose ≥ 50 x $10^9$ /l a été observée chez 24 % des donneurs et une thrombopénie (numération plaquettaire < 100 x $10^9$ /l ) due à l'aphérèse chez 42 %.
Une élévation transitoire des transaminases, ASAT et/ou ALAT a été observée chez 12 % des sujets, une élévation transitoire des phosphatases alcalines a été observée chez 16 % des sujets.
Autres effets indésirables
Des cas d'infiltrats pulmonaires ont été rapportés associés parfois à une insuffisance respiratoire ou à un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (ARDS) pouvant être fatals.
Dans de très rares cas, des réactions allergiques pouvant inclure des chocs anaphylactiques isolés ont été rapportés lors du traitement par GRANOCYTE.
De très rares cas de vascularites cutanées ont été rapportés chez des patients traités par GRANOCYTE.
De très rares cas de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë), d'érythème noueux et de pyoderma gangrenosum ont été rapportés. Ces cas sont principalement décrits chez des patients souffrant d'hémopathies malignes connues pouer être associées à des dermatoses neutrophiliques, mais également dans des neutropénies non malignes.
De trés rares cas de syndrome de Lyell ont été également rapportés.
Des élévations des transaminases ASAT et ALAT et/ou des phosphatases alcalines ont été observées lors du traitement par lénograstime. Dans la majorité des cas, ces anomalies des fonctions hépatiques disparaissent à l'arrêt du traitement.
**Surdosage**
Chez l'animal, les études de toxicité aiguë (jusqu'à 1000 µg/kg/jour chez la souris) et subaiguë (jusqu'à 100 µg/kg/jour chez le singe) ont montré que les effets d'un surdosage se limitaient à une exacerbation réversible des effets pharmacologiques.
Les effets d'un surdosage en GRANOCYTE n'ont pas été établis.
Habituellement, l'arrêt de GRANOCYTE se traduit par une diminution de 50 % des neutrophiles circulants en 1 à 2 jours, avec retour à un niveau normal en 1 à 7 jours. Un nombre de leucocytes d'environ 50 x $10^9$/l a été observé chez l'un des trois patients ayant reçu les doses les plus élevées de GRANOCYTE: 40 µg/kg/jour (5,12 x 106 UI/kg/jour) le 5ème jour du traitement. Chez l'homme, des doses jusqu'à 40 µg/kg/jour n'ont pas été associées à des effets toxiques, à l'exception de douleurs osseuses et musculaires.
**Propriétés pharmacologiques**
**Propriétés pharmacodynamiques**
CYTOKINE : antinéoplasique et agent immunomodulateur (L03 A A10).
GRANOCYTE (rHuG-CSF) appartient au groupe des cytokines dont l'activité régule la différenciation et la croissance cellulaires.
GRANOCYTE est un facteur qui stimule les progéniteurs de polynucléaires neutrophiles comme cela a été démontré par l'augmentation dans le sang périphérique du nombre de CFU-S et CFU-GM.
GRANOCYTE entraîne une augmentation notable du nombre des polynucléaires neutrophiles du sang pÈriphÈrique dans les 24 heures suivant son administration. Cette élévation des polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante entre 1 et 10 µg/kg/jour. A la dose recommandée, des administrations répétées entraînent une augmentation de la réponse biologique. Les polynucléaires neutrophiles produits en réponse au GRANOCYTE expriment des fonctions normales de chimiotactisme et de phagocytose.
Comme d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, les G-CSF ont montré in vitro des propriétés stimulantes sur les cellules endothéliales humaines.
L'utilisation de GRANOCYTE chez les patients qui reçoivent une greffe de moelle ou qui sont traités par une chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de la durée de la neutropénie et de ses complications associées.
L'administration de GRANOCYTE seul ou après chimiothérapie mobilise les cellules souches hématopoiétiques dans le sang périphérique. Ces cellules PBPCs (Peripheral Blood Progenitor Cells) peuvent être recueillies et administrées après chimiothérapie à haute dose, soit à la place soit en association à une greffe de moelle. Les PBPCs administrées obtenues par mobilisation avec GRANOCYTE, se sont révélées capables de reconstituer l'hématopoièse et d'accélérer la greffe. L'indépendance des patients vis à vis des transfusions plaquettaires est ainsi acquise plus rapidement par rapport à la greffe autologue de moelle.
L'analyse globale des données de 3 études cliniques contrôlées conduites en double-aveugle versus placebo chez 861 patients (dont 411 âgés de plus de 55 ans) a montré un rapport bénéfice/risque favorable de l'administration de lénograstime chez les patients âgés de plus de 55 ans recevant une chimiothérapie conventionnelle pour une leucémie aiguë myéloïde de novo, à l'exception des leucémies myéloïdes avec cytogénétique favorable : t (8 ;21), t (15 ;17) et inv (16).
Dans ce sous-groupe de patients âgés de plus de 55 ans, le bénéfice de l'administration de GRANOCYTE se traduit par l'accélération de la récupération neutrophile, l'augmentation du pourcentage de patients sans épisode infectieux, et la réduction de la durée des infections, de l'hospitalisation et de l'antibiothérapie IV. Cependant, ces résultats favorables n'ont été associés ni avec une diminution de l'incidence des infections sévères ou à pronostic vital, ni avec une diminution de la mortalité liée aux infections.
Les données d'une étude contrôlée versus placebo, en double-aveugle, conduite chez 446 patients souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo, ont montré que, dans le sous-groupe de 99 patients avec cytogénétique favorable, la durée de survie sans événement était significativement plus courte dans le bras lénograstime que dans le bras placebo, et que la durée de la survie globale avait tendance à être plus courte dans le bras lénograstime que dans le bras placebo. Ces résultats sur la survie ne sont pas retrouvés dans le sous-groupe de patients avec cytogénétique non favorable.
**Propriétés pharmacocinétiques**
La pharmacocinétique de GRANOCYTE est dépendante de la dose et du temps.
Au cours d'administrations répétées, le pic sérique à la fin de la perfusion IV ou après injection SC est proportionnel à la dose injectée, sans qu'un effet cumulatif n'ait pu être mis en évidence.
A la dose recommandée, la biodisponibilité absolue de GRANOCYTE est de 30 %. Le volume de distribution apparent (Vd) est approximativement de 1 l/kg et le temps de présence moyen proche de 7 heures après administration sous-cutanée.
La demi-vie sérique apparente par voie sous-cutanée est approximativement de 3-4 heures à l'état d'équilibre (administrations répétées) et plus courte (1-1,5 heure) après administrations IV répétées.
La clairance plasmatique de rHuG-CSF est multipliée par 3 (de 50 à 150 ml/mn) au cours d'administrations sous-cutanées répétées.
GRANOCYTE est peu éliminé sous forme inchangée dans l'urine (moins de 1 % de la dose) car il doit être métabolisé en peptides endogènes. Le pic est proche de 100 pg/ml/kg à la dose recommandée en sous-cutanée après administrations répétées. Il existe une corrélation positive entre la dose et la concentration sérique et entre la réponse neutrophile et la quantité totale de GRANOCYTE retrouvée dans le sérum.
**DONNEES PHARMACEUTIQUES**
**Incompatibilités**
Une dilution de GRANOCYTE 34 (33,6 x $10^6$ UI/flacon) à une concentration finale de moins de 0,32 x $10^6$ UI /ml (2,5 µg/ml) n'est pas recommandée.
**Date de péremption**
Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.
**Précautions particulières de conservation**
Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C. Ne pas congeler.
GRANOCYTE ne doit pas être reconstitué et dilué plus de 24 heures avant administration.
La solution de GRANOCYTE 34 reconstituée ou diluée et non utilisée doit être détruite.
**Nature et contenance du récipient**
263 µg de lyophilisat en flacon (verre) + 1 ml de solvant en ampoule (verre).
Boîte de 1 flacon de lyophilisat + 1 ampoule de solvant.
Boîte de 5 x 1 flacons de lyophilisat + 5 x 1 ampoules de solvant.
Toutes les présentations ne sont pas disponibles dans tous les pays.
**Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**
Les flacons de GRANOCYTE sont à usage unique.
Le produit et le solvant sont surdosés de 5 %. Le volume extractible de solvant est de ce fait de 1,05 ml utilisé pour la reconstitution du lyophilisat, dans le but de prélever 1 ml de solution reconstituée de GRANOCYTE 34.

Ajouter de façon aseptique le contenu extractible d'une ampoule de solvant (1,05 ml d'eau pour préÈparations injectables) dans le flacon de GRANOCYTE 34.
Agiter doucement jusqu'à dissolution complète (environ 5 secondes). Ne jamais agiter violemment.
Prélever le volume nécessaire du flacon.
Administrer immédiatement par injection sous cutanée.

Dans le cas d'une perfusion intraveineuse, GRANOCYTE 34 doit être dilué dans une solution de NaCl à 0,9 % ou dans une solution de glucose à 5 %.
Une dilution de GRANOCYTE 34 à une concentration finale de moins de 0,32 x $10^6$ UI/ml (2,5 µg/ml) n'est pas recommandée.
Dans tous les cas, un flacon de GRANOCYTE 34 ne doit pas être dilué dans plus de 100 ml.
Une fois dilué dans une solution saline, GRANOCYTE est compatible avec les dispositifs de perfusion habituels (poches en chlorure de polyvinyle ou flacons de verre) quand la dilution se fait dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans des flacons de verre, quand la dilution se fait dans une solution de glucose à 5 %.
**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**
CHUGAI - AVENTIS
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY Cedex
FRANCE
**Date de préparation de la notice** : Décembre 2000.

511908A



# GRANOCYTE® 34
## (lenograstim)
## Powder and solvent for solution for injection

**IDENTIFICATION OF THE MEDICINAL PRODUCT**

**Name of the product**

GRANOCYTE 34 (33.6 x $10^6$ IU), lyophilised powder in vial and solvent in ampoule for injection or infusion (subcutaneous injection or intravenous infusion).

**Qualitative and quantitative composition**

| Lyophilisate : | per vial |
|---|---|
| Lenograstim* (INN) 33.6 x $10^6$ IU** | 263 micrograms |
| L-Arginine | 10 mg |
| L-Phenylalanine | 10 mg |
| L-Methionine | 1 mg |
| Mannitol | 25 mg |
| Polysorbate 20 | 0.1 mg |
| Hydrochloric acid | q.s pH 6.5 |

| Solvent : | per ampoule |
|---|---|
| Water for injections | 1 ml |

* Recombinant glycoprotein (rHuG-CSF) equivalent to the Human Granocyte Colony Stimulating Factor isolated from CHU-2, a human cell line. Lenograstim is expressed and glycosylated in a mammalian host cell system, Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

** Measurement by the GNFS-60 in vitro bioassay in comparison with the WHO International Standard for human G-CSF.

**Pharmaceutical form**

Powder and solvent for solution for injection.

**CLINICAL PARTICULARS**

**Therapeutic indications**

• Reduction in the duration of neutropenia and associated complications in patients (with non-myeloid neoplasia) receiving an autologous or allogeneous bone marrow transplantation.

• Reduction in the duration of neutropenia and associated complications in patients during chemotherapy known to be associated with a significant incidence of febrile neutropenia.

• Mobilisation of Peripheral Blood Progenitor Cells (PBPCs).

Note : The safety of the use of GRANOCYTE with anticancer agents characterized by cumulative myelotoxicity or predominant toxicity towards the platelet lineage (nitrosourea, mitomycin) has not been established. In these situations, the use of GRANOCYTE might even increase the toxicities, particularly towards platelets.

**Dosage and method of administration**

Therapy should only be given in collaboration with an experienced oncology and/or hematology centre.

The recommended dose of GRANOCYTE is 150 micrograms (19.2 x $10^6$ IU) per $m^2$/day, equivalent dose to 5 µg (0.64 x $10^6$ IU) per kg/day:

• in chemotherapy-induced neutropenia before Bone Marrow Transplantation (BMT),

• following established cytotoxic chemotherapy,

• in the mobilisation of PBPCs after chemotherapy.

One GRANOCYTE vial is used in patients with a body surface area of up to 1.8 $m^2$.

In the mobilisation of PBPCs when GRANOCYTE is used alone, the recommended dose is 10 µg (1.28 x $10^6$ IU) per kg/day.

Adults

• After Bone Marrow Transplantation, GRANOCYTE should be administered daily at the recommended dose as a 30 minutes IV infusion, diluted in 100 mL of isotonic saline or dextrose solution or as a subcutaneous injection starting the day following transplantation (see section "Instructions for use and handling").

Treatment should continue until the expected nadir has passed and the neutrophil count has returned to a stable level compatible with treatment discontinuation, with a maximum of 28 days of treatment, if necessary.

It is anticipated that by day 14 following BMT, 50 % of patients will have recovered to a normal neutrophil count or to a count compatible with the discontinuation of the treatment.

- After established cytotoxic chemotherapy, GRANOCYTE should be administered daily at the recommended dose as a subcutaneous injection, starting on the day following completion of chemotherapy (see section "Instructions for use and handling"). Treatment should continue until the expected nadir has passed and the neutrophil count has returned to a stable level compatible with treatment discontinuation, with a maximum of 28 days of treatment, if necessary. Even if a transient increase in neutrophil count occurs during the first two days of treatment, with the continuation of treatment, the nadir usually occurs earlier and recovery is quicker.

- In PBPCs mobilisation after chemotherapy, GRANOCYTE should be administered daily at the recommended dose as a subcutaneous injection, starting the day after the end of chemotherapy (see section "Instructions for use and handling") until the expected nadir has passed and the neutrophil count has returned to a stable level compatible with treatment discontinuation.

Leukapheresis should be performed when the post nadir leucocyte count is rising or after evaluation of CD34+ cells count with a validated method. In patients who have not been intensively pretreated by chemotherapy, one leukapheresis is generally sufficient to obtain the minimum acceptable threshold of 2 x $10^6$ CD34+ cells collected per kg.

• In PBPCs mobilisation with GRANOCYTE alone, it should be administered daily at the recommended dose as a subcutaneous injection for 4 to 6 days. Leukapheresis should be performed between day 5 and 7.

• In patients who have not been intensively pretreated by chemotherapy, one leukapheresis is generally sufficient to obtain the minimum acceptable threshold of 2 x $10^6$ CD34+ cells collected per kg.

• In healthy donors, a 10 µg/kg daily dose administered subcutaneously for 5-6 days allows a CD34+ cells collection ≥ 3 x 106 per kg with a single leukapheresis in 83% of subjects and with 2 leukapheresis in 97 %.

Elderly

Clinical trials with GRANOCYTE included a small number of patients up to the age of 70 years but specific studies have not been performed in the elderly; therefore, specific dose recommendations cannot be made.

Children

The safety and efficacy of GRANOCYTE have been established in children older than 2 years in BMT.

**Contraindications**

GRANOCYTE is contraindicated in patients with known hypersensitivity to the product or to one of its constituents.

GRANOCYTE should not be used to increase the dose intensity of myelotoxic chemotherapy beyond established doses and combinations since the drug could reduce myelotoxicity but has no effect on the general toxicity of chemotherapy.

GRANOCYTE should not be administered concurrently with cytotoxic chemotherapy.

GRANOCYTE should not be administered to patients:

• with myeloid malignancy other than de novo acute myeloid leukaemia,

• with de novo acute myeloid leukaemia aged below 55 years, and/or,

• with de novo acute myeloid leukaemia with good cytogenetics, i.e. t (8;21), t (15;17) and inv (16).

**Warnings and precautions for use**

Malignant cell growth

G-CSF may promote growth of myeloid cells in vitro and similar effects may be observed on some non-myeloid cells in vitro.

The safety and efficacy of GRANOCYTE administration in patients with myelodysplasia or secondary AML or chronic myelogenous leukemia have not been established. Therefore, GRANOCYTE should not be used in these indications. Particular care should be taken to distinguish the diagnosis of blast transformation of chronic myeloid leukaemia from acute myeloid leukaemia.

Clinical trials have not established wether GRANOCYTE influences the progression of myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukaemia. Caution should be exercised in using GRANOCYTE in any pre-malignant myeloid condition.

As some non-specific tumors may exceptionally express a G-CSF receptor, caution should be exerted in the event of unexpected tumour regrowth concomitantly observed with rHuG-CSF therapy.

Leukocytosis

A leukocyte count greater than 50 x $10^9$/l has never been observed in any of the 174 patients treated with 5 µg/kg/day (0.64 x $10^6$ IU/kg/day) following BMT. White blood cell (WBC) count greater than 70 x $10^9$/l has been observed in less than 5 % of patients who received chemotherapy and were treated with GRANOCYTE at 5 µg/kg/day. No adverse events directly attributable to this degree of hyperleukocytosis has been reported. In view of the potential risks associated with severe hyperleukocytosis, a WBC count should be performed at regular intervals during GRANOCYTE therapy.

If leukocyte count exceeds 50 x $10^9$/l after the expected date of the nadir, GRANOCYTE should be discontinued immediately.

However when GRANOCYTE is used to mobilize PBPCs, suspension of treatment is recommended if leukocyte count exceeds 70 x $10^9$/l.

Pulmonary adverse effect

The onset of pulmonary signs, such as cough, fever and dyspnea, in association with radiological signs of pulmonary infiltrates and deterioration in pulmonary function may be preliminary signs of adult respiratory distress syndroms (ARDS). GRANOCYTE should be discontinued and appropriate treatment given.

In bone marrow transplantation

The effect of GRANOCYTE on the incidence and severity of acute and chronic graft-versus-host disease has not been accurately determined.

Risks associated with intensification of chemotherapy doses

The safety and efficacy of GRANOCYTE remains to be established in the context of intensified chemotherapy. GRANOCYTE should not be used to reduce, the intervals between chemotherapy courses beyond the established limits or to increase the established doses of chemotherapy. Non-myeloid toxicities have become limiting factors in a phase II chemotherapy intensification trial with GRANOCYTE.

Special precautions in PBPC mobilisation

• Choice of the method of mobilisation

Clinical trials carried out in the same patient population have shown that PBPC mobilisation is higher when GRANOCYTE is used after chemotherapy than when used alone (measurements being made in the same laboratory). However, the choice between these two methods of mobilisation should take into consideration the overall therapeutic objectives in each individual patient.

• Previous treatment with cytotoxic agents

In patients who have previously undergone intensive chemotherapy, it may be difficult to obtain the minimum acceptable threshold of 2 x $10^6$ CD34+ cells/kg and then a sufficient haematological recovery.

A PBPC transplantation should be planned early in the treatment course of patients and a particular care paid to the number of PBPC mobilized before administration of high dose chemotherapy. If gains prove insufficient, the transplantation program must be replaced by other types of treatment.

• Determination of richness of PBPCs collections

Particular care should be paid to the method of quantification of PBPC as the results of flow cytotoxic analysis of CD34+ cell number vary among laboratories.

The recommendation of a minimum threshold of 2 x $10^6$ CD34+ cells/kg to obtain haematological recovery is based upon results published in the literature. However, the minimum threshold is not clearly defined. Collections of more than 2 x $10^6$ CD34+ cells/kg are associated with faster recovery, including platelets, while lower collections are associated with slower recovery.

• In healthy donors

The PBPCs mobilisation which is a procedure without direct benefit for healthy people should only be considered through a clear regular delimitation in accordance with local regulations as for bone marrow donation when applicable. The efficacy and safety of GRANOCYTE has not been assessed in donors aged over 60 years, therefore the procedure cannot be recommended. Based on some local regulations and lack of studies, minor donors should not be considered. PBPCs mobilisation procedure should be considered for donors who fit usual clinical and laboratory eligibility criteria for bone marrow donation especially normal haematological values.

Marked leucocytosis (WBC ≥ 50 x $10^9$/l) was observed in 24 % of subjects studied.

Apheresis-related thrombocytopenia (platelets < 100 x $10^9$/l) was observed in 42 % of subjects studied and values < 50 x $10^9$/l were occasionally noted following leukapheresis without related clinical adverse events, all recovered.

Therefore leukapheresis should not be performed in donors who are anticoagulated or who have known defects in hemostasis. If more than one leukapheresis is required particular attention should be paid to donors with platelets < 100 x $10^9$/l prior to apheresis; in general apheresis should not be performed if platelets < 75 x $10^9$/l. Insertion of a central venous catheter should be avoided if possible with consideration given to venous access in selection of donors.

Data on long term follow-up of donors are available on a small number of subjects. Up to 6 years, no emerging long-term sequelae have been reported. Nevertheless, a risk of promotion of a malignant myeloid clone is possible. Therefore, it is recommended that systematic record and tracking of the stem-cell gifts be made by the apheresis centers.

• In recipients of allogenic peripheral stem-cells mobilised with GRANOCYTE.

Allogenic stem-cell grafting may be associated with an increased risk for chronic Graft Versus Host Disease (GVH), and long-term data of graft functioning are sparse.

Other precautions

The safety and efficacy of GRANOCYTE have not been established in patients with impaired renal or liver functions.

In patients with decreased marrow reserves, e.g. after intensive chemotherapy/radiotherapy, neutrophil response is sometimes decreased and the safety of GRANOCYTE has not been established.

**Interactions with other medicines and other forms of interaction**

Use of GRANOCYTE is not recommended during the 24-hour period preceding and following chemotherapy, because of the sensitivity of rapidly dividing myeloid cells to cytotoxic chemotherapy. Possible interactions with other growth factors or cytokines remain to be determined by clinical trials.

**Pregnancy and lactation**

The safety of GRANOCYTE has not been established in pregnant women.

Animal studies in the rat and rabbit have failed to show any evidence of a teratogenic effect of GRANOCYTE, though an increased spontaneous abortion rate was seen in the rabbit, but no malformations were found. During pregnancy, the potential risk of GRANOCYTE to the foetus must be weighed against expected benefits.

In the absence of data concerning penetration in the breast milk, treatment with GRANOCYTE is not recommended during lactation.

**Undesirable effects**

• Bone marrow transplantation

Particular attention must be paid to platelet recovery, since in controlled trials, the mean platelet count was lower in patients treated with GRANOCYTE than in those who were given a placebo. However this did not lead to increased bleeding events and the median number of days between the transplantation and the last platelet transfusion was similar in both groups.

The incidence of adverse events most frequently reported (15 % in at least one of the treated groups) in controlled trials was identical in patients treated with GRANOCYTE or placebo.

Adverse events were those usually observed in conditioning protocols and were apparently not attributable to GRANOCYTE. These events consisted of stomatitis, fever, diarrhea, skin rash, abdominal pain, vomiting, alopecia, septic episod and infection.

The effect of GRANOCYTE on the incidence and severity of acute and chronic transplantation versus host disease has not yet been clearly determined.

Chemotherapy-induced neutropenia

The safety of GRANOCYTE combined with cytotoxic agents with cumulative marrow toxicity or predominantly affecting the platelet lineage (nitrosourea, mitomycin) has not been confirmed. The use of GRANOCYTE might even lead to increased platelet toxicity in such circumstances.

In controlled trials, the incidence of adverse events reported was the same in patients treated with GRANOCYTE or placebo.

Effects most frequently reported were similar to those seen in patients treated with chemotherapy : alopecia, nausea, vomiting, fever and headache.

Bone pain and reactions at the injection site have been reported with a slightly higher incidence (about 10 % and 5 % respectively) in patients treated with GRANOCYTE.

PBPC mobilisation

When GRANOCYTE is administered to healthy subjects, the most commonly reported clinical adverse events were headache in 30 %, bone pain in 23 %, back pain in 17.5 %, asthenia in 11 %, abdominal pain in 6% and pain in 6% of subjects. The risk of occurrence of pain is increased in subjects with high peak WBC values, especially when WBC ≥ 50 x $10^9$/l. Leukocytosis ≥ 50 x $10^9$/l was reported in 24 % of donors and thrombocytopenia (platelets < 100 x $10^9$/l) apheresis-related in 42 %. Transient increases in ASAT and/or ALAT was observed in 12 % of subjects and alkaline phosphatase in 16 %.

Other undesirable effects

Pulmonary infiltrates have been reported in some cases with an outcome of respiratory failure or adult respiratory distress syndrome (ARDS), which may be fatal.

In very rare cases, allergic reactions including isolated cases of anaphylactic shock have been reported during the course of GRANOCYTE treatment. Very rare cases of cutaneous vasculitis have been reported in patients treated with GRANOCYTE.

Very rare cases of Sweet' syndrome, erythema nodosum and pyoderma gangrenosum have been reported. They were mainly described in patients with haematological malignancies, a condition known to be associated with neutrophilic dermatosis, but also in non malignant related neutropenia.

Very rare cases of Lyell' syndrome have also been reported.

Increase of ASAT, ALAT and/or phosphatase alkaline has been reported during lenograstim treatment. In most cases, liver function abnormalities improved after lenograstim discontinuation.

Overdosage

In the animal, acute (up to 1000 µg/kg/day in the mouse) and subacute (up to 100 µg/kg/day in the monkey) toxicity studies have shown that the effects of overdosage were limited to reversible exacerbation of pharmacological effects.

The effects of GRANOCYTE overdosage have not been established.

Usually, the discontinuation of GRANOCYTE is accompanied by a 50 % fall in circulating neutrophils in 1 to 2 days, with return to a normal level in 1 to 7 days. A white blood cell count of about 50 x 109/l was seen in one of the three patients having received the highest doses of GRANOCYTE, i.e. 40 µg/kg/day (5.12 x $10^6$ IU/kg/day) on the 5th day of treatment. In man, doses of up to 40 µg/kg/day were not associated with toxic effects, with the exception of bone and muscle pains.

**Pharmacological properties**

**Pharmacodynamic properties**

CYTOKINE : antineoplastic and immunomodulating agent (L03 A A10).

GRANOCYTE (rHuG-CSF) belongs to the cytokines group, the activity of which regulates cell differentiation and growth.

GRANOCYTE is a factor which stimulates neutrophil progenitors, as shown by an increase in the peripheral blood of CFU-S and CFU-GM counts.

GRANOCYTE causes a notable increase in peripheral blood neutrophil count during the 24 hours following administration. This increase in neutrophils is dose-dependent between 1 and 10 µg/kg/day. At the recommended dose, repeated administrations lead to an increase in biological response. Neutrophils produced in response to GRANOCYTE show normal chemotactic and phagocytic functions.

As with other hematopoietic growth factors, G-CSF has shown in vitro stimulating properties on human endothelial cells.

Use of GRANOCYTE in patients who underwent a bone marrow transplantation or who are treated with cytotoxic chemotherapy leads to significant reductions in the duration of neutropenia and its accompanying complications.

Administration of GRANOCYTE only or after chemotherapy mobilises peripheral blood progenitor cells (PBPC). These can be collected and administered after high dose chemotherapy, either in place of or in combination with a marrow transplant. PBPC administered obtained by mobilisation with GRANOCYTE have proved to be able to reconstitute the hematopoiesis and accelerate the engrafment. Independence of patients from platelet transfusions is hence achieved more rapidly in comparison with an autologous bone marrow transplant.

A pooled analysis of data from 3 double-blind placebo-controlled studies conducted in 861 patients (n=411 ≥ 55 years) demonstrated a favourable benefit/risk ratio of lenograstim administration in patients over 55 years of age undergoing conventional chemotherapy for de novo acute myeloid leukaemia, with the exception of AML with good cytogenics, i.e., t (8;21), t (15;17) and inv (16).

The benefit in the sub-group of patients over 55 years appeared in terms of lenograstim-induced acceleration of neutrophil recovery, increase in the percentage of patients without infectious episode, reduction in infection duration, reduction in the duration of hospitalisation, reduction in the duration of IV antibiotherapy. However, these beneficial results were not associated with dereased severe or life-threatening infections incidence, nor with decreased infection-related mortality.

Data from a double-blind placebo-controlled study conducted in 446 patients with de novo AML showed that, in the 99 patients sub-group with good cytogenetics, the event-free survival was significantly lower in the lenograstim arm than in the placebo arm, and there was a trend towards a lower overall survival in the lenograstim arm when compared to the data from the not good cytogenetics sub-group.

**Pharmacokinetic properties**

Pharmacokinetics of GRANOCYTE are dose and time dependent.

Following repeated administration, peak serum concentration at the end of IV infusion or after SC injection is proportional to the dose injected, without any evidence of a cumulative effect.

At the recommended dose, the absolute bioavailability of GRANOCYTE is 30 %. Apparent volume of distribution (Vd) is approximately 1 l/kg and mean presence time close to 7 hours following subcutaneous administrations.

Apparent serum elimination half-life after subcutaneous injection is approximately 3-4 hours at steady state (repeated administrations) and shorter (1-1.5 hours) after repeated IV administrations.

Plasma clearance of rHuG-CSF is multiplied by 3 (from 50 to 150 mL/min) following repeated subcutaneous administrations.

A very small proportion of GRANOCYTE is eliminated in unchanged form in urine (less than 1% of the dose) since it must be metabolized to endogenous peptides. During multiple subcutaneous dosing, peak serum concentrations of GRANOCYTE are close to 100 pg/ml/kg. A positive correlation exists between dose and serum concentration and between the neutrophil response and the total amount of GRANOCYTE recovered in serum.

**Pharmaceutical particulars**

Incompatibilities

Dilution of GRANOCYTE 34 (33.6 x $10^6$ IU/vial) to a final concentration of less than 0.32 x $10^6$ IU/ml (2.5 µg/mL) is not recommended.

**Expiry date**

Respect the date indicated on the outer packaging.

**Special precautions for storage**

Do not store above 25°C. Do not freeze.

The reconstituted solution of GRANOCYTE 34 must be administered within 24 hours after its preparation. Unused reconstituted or diluted solution should be discarded.

**Nature and contents of container**

263 micrograms of lyophilisate in vial (glass) + 1 ml of solvent in ampoule (glass).

One pack of 1 vial of lyophilised powder + 1 ampoule of solvent.

One pack of 5 x 1 vials of lyophilised powder + 5 x 1 ampoules of solvent.

Not all presentations are available in all countries.

**Instructions for use and handling**

GRANOCYTE 34 vials are for single-dose use only.

The active substance and its solvent are overfilled by 5%. Hence the extractable volume of solvent is 1.05 ml used to reconstitute the lyophilisate with the aim of finally obtaining 1 ml of reconstituted solution of GRANOCYTE.

Under aseptic conditions add the extractable content of a 1.05 mL ampoule of solvent (water for injections) to the GRANOCYTE 34 vial. Shake gently until it is completely dissolved (about 5 seconds). Do not shake vigorously.

Withdraw the required volume from the vial.

Administer immediately by subcutaneous injection.

For intravenous infusion, GRANOCYTE 34 must be diluted in 0.9 % NaCl solution or in 5 % dextrose solution.

Dilution of GRANOCYTE 34 to a final concentration of less than 0.32 x 106 IU/mL (2.5 µg/mL) is not recommended.

In any event, one vial of reconstituted GRANOCYTE 34 should not be diluted in no more than 100 mL.

GRANOCYTE 34 is compatible with standard infusion devices (polyvinyl chloride bags and glass bottles) where diluted in 0.9% NaCl solution or in glass bottles where diluted in 5 % dextrose solution.

**Marketing Authorization Holder**

CHUGAI - AVENTIS
20 avenue Raymond Aron
92165 ANTONY Cedex
FRANCE

**Date of preparation of the package insert**: December 2000.

511908A

